

# DETERMINAREA VALORII PROGNOSTICE A MARKERILOR DE AFECTARE RENALĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJECTIE INTERMEDIARĂ SAU REDUSĂ

<sup>1</sup>Elena BIVOL, dr. șt. med.,

<sup>2</sup> Livi GRIB, dr. hab. în med., profesor universitar,

<sup>1,2</sup> Boris SASU, dr. șt. med., conferențiar universitar.

<sup>1</sup>IMSP SCM "Sfânta Treime";

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

e-mail: [bivol.e@gmail.com](mailto:bivol.e@gmail.com)

## Rezumat

În pofida progresului în managementul insuficienței cardiace, prognosticul rămâne rezervat. Estimarea riscului este dificilă din cauza spectrului larg de comorbidități din această populație. Cea mai importantă co-morbiditate, asociată cu creșterea mortalității este afectarea funcției renale. În acest studiu, ne-am propus evaluarea performanței prognostice a markerilor de afectare renală la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

**Cuvinte-cheie:** insuficiență cardiacă, cardiorenal, funcție renală.

## Summary: Determination of renal markers prognostic performance in chronic heart failure patients

Despite modern progress in heart failure therapy, the prognosis remains poor. Risk estimation is difficult because of wide spectrum of co-morbidities in this population. The most important co-morbidity, which poses excess mortality risk, is renal impairment. In the present analysis, we analyzed the prognostic performance of renal markers in chronic heart failure patients.

**Key-words:** heart failure, cardiorenal, renal function.

## Резюме: Определение прогностической ценности маркеров нарушения почечной функции у пациентов с хронической сердечной

Несмотря на современный прогресс в лечении сердечной недостаточности, прогноз остается неблагоприятным. Оценка риска затруднена из-за широкого спектра сопутствующих заболеваний у этих пациентов. Наиболее важной сопутствующей патологией, которая увеличивает риск смертности, является нарушение функции почек. В этом исследовании мы проанализировали прогностическую ценность маркеров нарушения почечной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, кардиоренальный, функция почек.

## Introducere

Datele din literatura existentă au descris impactul negativ al afectării funcției renale asupra evoluției ICC indiferent de parametrul prognostic studiat (end point) [1]. Disfuncția renală în ICC determină nu doar creșterea mortalității generale, dar și a mortalității CV [1, 2], mortalității intra-spitalicești [3], mortalității la 30 de zile, ratei de respitalizare [4] și duratei spitalizării [5]. Coca și col. în 2007 [4] au observat că chiar creșteri mici, tranzitorii ale creatininei serice (cu până la 10-24%) la pacienți cardiaci spitalizați duc la creșterea mortalității la 30 de zile (RR de 1,8 - 2,3).

Este dificil de comparat datele diverselor studii, din cauza utilizării diferitor markeri și valori de referință pentru definirea rolului afectării renale în ICC, însă a fost stabilit că severitatea afectării renale este direct proporțională cu prognosticul nefavorabil al pacienților respectivi [6].

Există și studii care au pus la îndoială această relație. Verdiani și col. [7] au constatat că afectarea renală nu crește rata respitalizării, durata spitalizării sau mortalitatea în ICC. Un alt studiu axat pe rata

afectării renale în ICC cu fracție de ejeție redusă a notat creșterea prevalenței disfuncției renale în ICC, însă prognosticul a fost agravat doar la comorbiditățile grave (sepsis, sindrom coronarian, stop cardiac sau șoc circulator) [8].

## Material și metode

Studiul prospectiv a inclus 170 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) cu fracția de ejeție (FE) redusă și intermediară, spitalizați în perioada 2016-2017 în Clinica Cardiologie, SCM „Sfânta Treime”. Scopul studiului a fost determinarea valorii prognostice a markerilor de afectare renală în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție intermediară sau redusă. Aprecierea funcției renale a vizat evaluarea ratei estimative a filtrării glomerulare (RFG) conform formulelor: Ecuația CKD-EPI în baza Creatininei (RFG<sub>epi</sub>); Ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (GFR<sub>cys</sub>); Ecuația Modification of Diet în Renal Disease - MDRD (RFG<sub>mdr</sub>); Ecuația Cockcroft Gault clasică (RFG<sub>CG</sub>); Formula simplă în baza Cistatinei C (RFG<sub>100/cys</sub>). Formula etalon pentru analiza com-

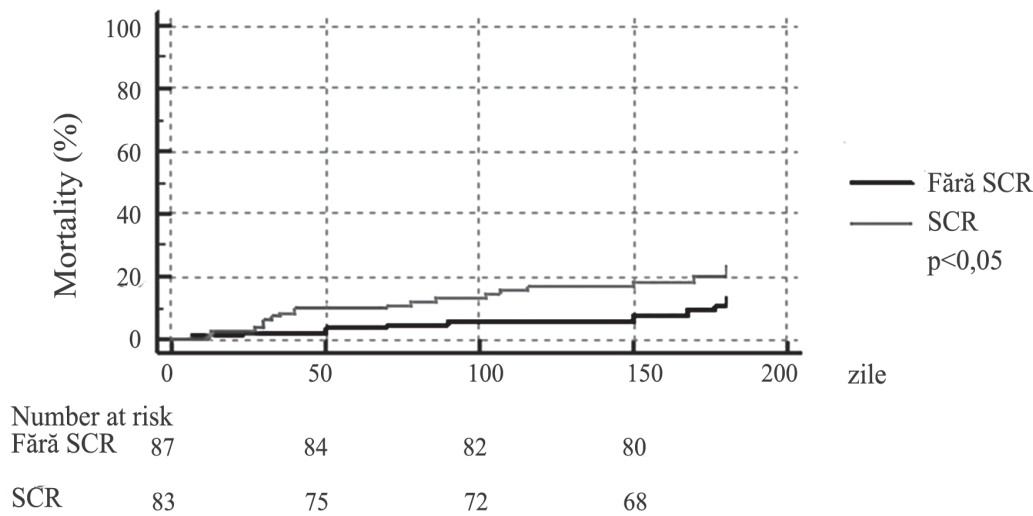


Figura 1. Curba Kaplan-Meier – mortalitatea la 6 luni la pacienții cu sau fără SCR

parativă a fost utilizată aprecierea RFG prin ecuația CKD-EPI ajustată în baza cistatinei C și creatininei (RFG<sub>cyscr</sub>). Am monitorizat subiecții timp de 6 luni, obiectivul principal fiind mortalitatea la 6 luni.

Rezultate

La prima etapă a cercetării, ne-am propus aprecierea ratei afectării renale (sindrom cardiorenal tip 2, SCR 2, cu RFG < 60 ml/min/m<sup>2</sup>). După aprecierea RFG<sub>cyscr</sub> am identificat 83 cazuri cu afectare renală și 87 cazuri fără afectare renală. Atât în lotul cu SCR (51,8%), cât și în lotul fără afectare renală (69,9%), au predominat bărbații (p<0,01). Valoarea medie a RFG<sub>cyscr</sub> pentru lotul cu SCR2 a fost de 43,40±1,29 ml/min/m<sup>2</sup> (95% CI 40,82-45,98, p<0,05) cu variații în intervalul 14 -59 ml/min/m<sup>2</sup>. În lotul fără SCR2 RFGe a avut valoarea medie 78,29±1,34 (95% CI

75,63-80,94, p<0,05) în intervalul 60-113 ml/min/m<sup>2</sup>.

RFG a fost estimată prin diferite ecuații, ce prezintă o variabilitate înaltă a rezultatelor cât și a aprecierii ratei afectării renale. Astfel rata SCR2 apreciată prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C și creatininei a fost 48,82%, prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C și creatininei, neajustată - 32,94%, prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C - 66,47%, iar prin ecuația CKD-EPI în baza cistatinei C, neajustată - 48,24%, prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei - 28,82%, iar prin ecuația CKD-EPI în baza Creatininei, neajustată, va fi 21,18%, prin ecuația MDRD - 30,59%, iar prin ecuația MDRD, neajustată - 22,94%, prin ecuația în baza cistatinei-100 - 36,47% și 20,59% prin ecuația Cockcroft Gault clasică (p<0,001).

În studiul nostru, 29 (16.2%) pacienți au decedat

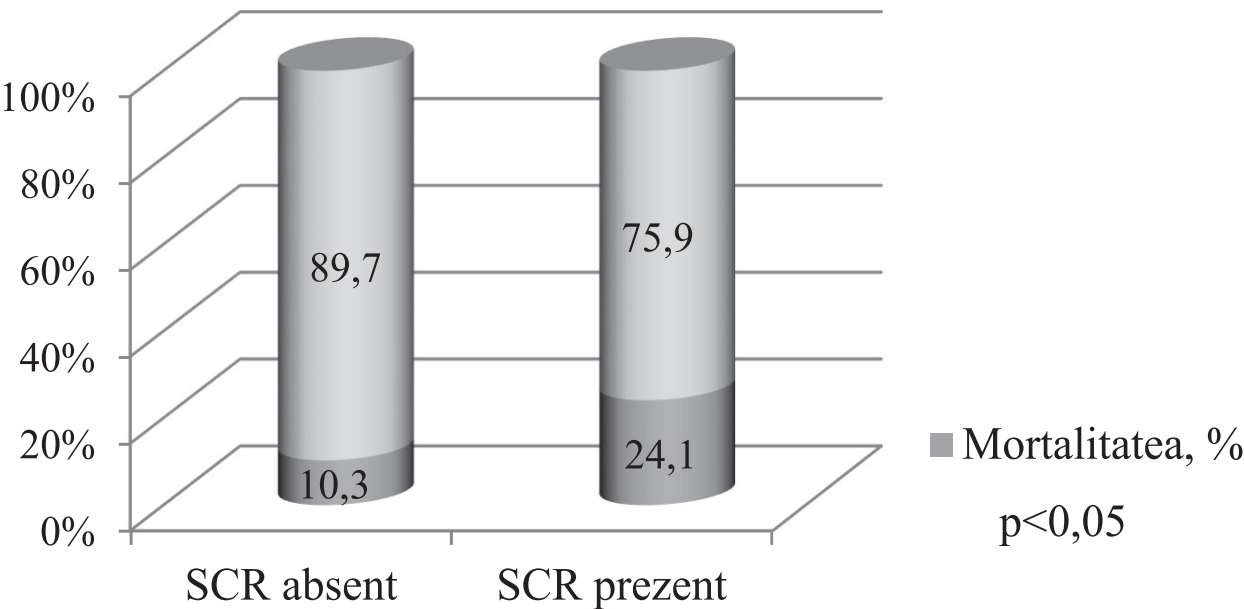


Figura 2. Rata mortalității survenite până la 6 luni la pacienți cu SCR

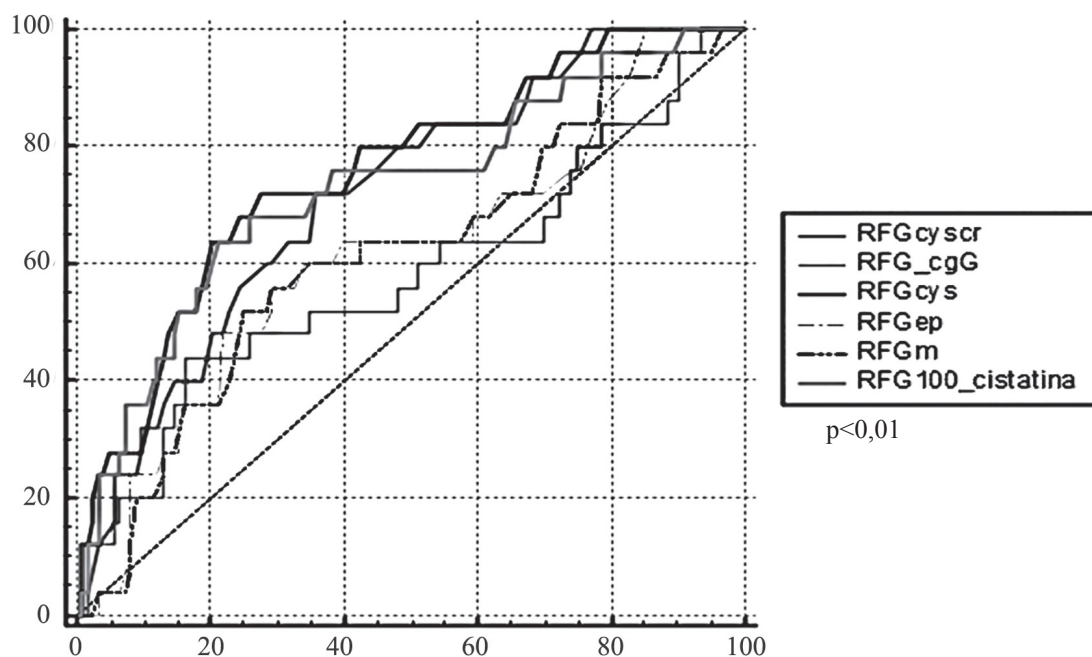


Figura 3. Curba ROC comparativă pentru RFG estimată prin diferite formule ( $p<0,01$ ).

pe parcursul monitorizării (6 luni) deși am mai înregistrat 14 decese (6 cazuri cu SCR și 8 cazuri fără SCR) ce au survenit după 7-8 luni – până la 11 luni (Figura 1). Deoarece nu ne-am propus o monitorizare mai îndelungată, standardizată a întregului eșantion, acești pacienți nu au fost incluși în studiul mortalității.

Comparativ cu pacienții fără afectare renală, la pacienții cu SCR decesul la termenul de 6 luni a fost înregistrat mai frecvent: 20 (24,1%) vs. 9 (10,3%) cazuri, respectiv ( $p<0,05$ ) (Figura 2).

Pacienții decedați au avut vârsta mai avansată –  $66,66\pm 1,69$  ani vs.  $64,82\pm 0,84$  ani pentru supraviețuitori, însă fără diferențe statistice semnificative ( $p>0,05$ ). Diferențe statistice nu au fost observate nici pentru genul sau mediul de reședință. Durata bolii CV a fost mai scurtă la pacienții decedați –  $11,21\pm 1,64$  ani vs.  $15,59\pm 1,08$  ani, respectiv ( $p<0,05$ ), ceea ce sugerează o evoluție mai agresivă a bolii la ei. Nivelul stresului apreciat prin fiecare dintre chestionarele utilizate a fost mai înalt la pacienții la care s-a înregistrat decesul după 6 luni ( $p<0,01$ ). Insuficiența cardiacă conform clasificării NYHA a fost mai severă cu nivelul hemoglobinei serice mai redus –  $119,41\pm 4,86$  vs.  $130,60\pm 1,59$  g/l ( $p<0,05$ ) și nivele mai scăzute pentru RFG<sub>cyscr</sub> –  $48,79\pm 3,42$  vs.  $63,82\pm 1,77$  ml/min ( $p<0,001$ ) pentru cei cu prognostic nefavorabil.

Aria de sub curba ROC a fost 0.58 (95% ÎI: 0.47-0.69,  $P=0.05$ ) pentru creatinina serică, și 0.67 (95% CI: 0.56-0.79,  $P<0.05$ ) pentru cistatina C.

Din datele prezentate în figura 3 și tabelul 1 putem observa că RFG estimată prin diferite ecuații are sensibilitate și specificitate diferită pentru identificarea cazurilor cu risc crescut de deces. La analiza comparativă a curbelor ROC, RFG estimată prin ecuația EPI în baza Cistatinei C s-a dovedit a fi cel mai eficient parametru cu aria de sub curba ROC (AUC) de  $0,756\pm 0,05$  (95% ÎI 0,67 - 0,82;  $p<0,01$ ); urmată de RFG estimată prin formula simplă cu utilizarea Cistatinei C cu AUC de  $0,728\pm 0,06$  (95% ÎI 0,65 - 0,79) și RFG estimată prin ecuația EPI în baza Cistatinei C și a creatininei cu AUC de  $0,717\pm 0,05$  (95% ÎI 0,64-0,79). Valoarea cea mai redusă a fost determinată pentru RFG estimată prin ecuația Cockcroft-Gault cu AUC de  $0,581\pm 0,07$  (95% ÎI 0,49 - 0,66) (Tabelul 1).

Tabelul 1

Valoarea comparativă a estimării RFG prin diferite ecuații ( $p<0.001$ )

Ecuția de estimare	AUC, $M\pm m$	Interval de încredere 95%
RFG <sub>cys</sub>	$0,756\pm 0,05$	0,67 - 0,82
RFG <sub>100/cistatina</sub>	$0,728\pm 0,06$	0,65 - 0,79
RFG <sub>cyscr</sub>	$0,717\pm 0,05$	0,64 - 0,79
RFG <sub>epi</sub>	$0,617\pm 0,06$	0,53 - 0,69
RFG <sub>m</sub>	$0,615\pm 0,06$	0,53 - 0,69
RFG <sub>CG</sub>	$0,581\pm 0,07$	0,49 - 0,66

### Concluzii

RFG este factor predictor independent al mortalității în sindromul cardiorenal tip 2. Formulele de estimare în baza Cistatinei C sunt cele mai eficiente în monitorizarea evoluției SCR și riscului de evenimente fatale, iar ecuațiile de estimare a RFG ce utilizează doar nivelul creatininei serice nu pot fi utilizate ca markeri predictivi în sindromul cardiorenal tip 2.

Monitorizarea de 6 luni a demonstrat creșterea duratei cumulate a spitalizărilor în SCR; dublarea ratei accidentelor vasculare determinate de prezența situațiilor stresante și a AVC în anamneză, scăderea RFGmdrd și dilatarea AS. SCR a fost asociat cu dublarea mortalității CV. Riscul de deces al pacienților cu SCR a crescut odată cu progresarea afectării renale determinate prin RFGe în baza Cistatinei C, durata bolii CV, severitatea ICC, prezența stresului psihoe-moțional, scăderea hemoglobinei serice și gradului de mobilitate al pacientului.

### Bibliografie

1. HILLEGE, H.L., NITSCH, D., PFEFFER, M.A. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. In: *Circulation*. 2006; vol. 113, no. 5, pp. 671–678. ISSN:1524-4539.
2. SMITH, G.L., VACCARINO, V., KOSIBOROD, M., LICHTMAN, J.H., CHENG, S., WATNICK, S., KRUMHOLZ, H.M. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? In: *Journal of Cardiac Failure*. 2003. 9(1):13–25. ISSN:1751-7133.
3. AMSALEM Y, GARTY M, SCHWARTZ R, SANDACH, A., BEHAR, S., CASPI, A., GOTTLIEB, S., EZRA, D., LEWIS, B.S. et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. In: *Eur Heart J*. 2008. 29:1029–1036. ISSN: 1522-9645.
4. ROSA, G.M., SCAGLIOLA, R., GHIONE, P., VALBUSA, A., BRUNELLI, C., CARBONE, F. et al. Predictors of cardiovascular outcome and rehospitalization in elderly patients with heart failure. In: *Eur J Clin Invest*. 2019. 49(2):e13044. ISSN:1365-2362
5. FORMAN, D.E., BUTLER, J., WANG, Y., ABRAHAM, W.T., O'CONNOR, C.M., GOTTLIEB, S.S. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. In: *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:61–67. ISSN: 1558-3597.
6. MAEDER, M.T., RICKLI, H., PFISTERER, M.E., MUZZARELLI, S., AMMANN, P., FEHR, T., et al. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy In: *Am Heart J*. 2012. 163: 407-14, 414. ISSN: 1097-6744.
7. VERDIANI, V., LASTRUCCI, V., NOZZOLI, C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. In: *Int J Nephrol*. 2010;. 2011:785974. ISSN: 2090-2158.
8. COWIE, M.R., KOMAJDA, M., MURRAY-THOMAS, T., UNDERWOOD, J., TICHO, B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). In: *Eur Heart J*. 2006;. 27:1216–1222. ISSN:1522-9645.